

Aus dem Pharmakologischen Institut der Akademie für  
Medizinische Forschung und Fortbildung an der Justus  
Liebig-Hochschule Gießen  
Direktor: Prof. Dr. Fr. Hildebrandt

---

Untersuchung der Herzwirksamkeit eines  
Reinglykosids aus „Boviea volubilis“  
am isolierten Frosch- und Meerschweinchenherz

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Veterinärmedizinischen Fakultät

der

Justus Liebig-Hochschule zu Gießen

eingereicht von

**Ulrich Jahn**

Tierarzt aus Breslau

---

Gießen 1951

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät  
der Justus Liebig-Hochschule zu Gießen

Dekan: Prof. Dr. E. Berge

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Hildebrandt

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1951

Ich widme diese Arbeit  
in Dankbarkeit meinen lieben Eltern



## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                           | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. Untersuchung am isolierten Froschherzen . . . . .                                      | 7     |
| Methodik . . . . .                                                                        | 7     |
| 1. Allgemeiner Wirkungsverlauf . . . . .                                                  | 8     |
| 2. Wirkung verschiedener Konzentrationen . . . . .                                        | 11    |
| 3. Haftfestigkeit . . . . .                                                               | 16    |
| 4. Aufbrauchdosis und Giftspeicherung . . . . .                                           | 18    |
| a) Aufbrauchdosis . . . . .                                                               | 21    |
| b) Giftspeicherung . . . . .                                                              | 23    |
| 5. Bindungsphasen . . . . .                                                               | 26    |
| a) Membranphase . . . . .                                                                 | 27    |
| b) Fixationsphase . . . . .                                                               | 28    |
| 6. Gegenüberstellung: Fixationsgeschwindigkeit und Wirkungs-<br>geschwindigkeit . . . . . | 31    |
| 7. Zusammenfassung . . . . .                                                              | 34    |
| B. Untersuchung am isolierten Meerschweinchenherzen . . . . .                             | 35    |
| Methodik . . . . .                                                                        | 36    |
| Versuche . . . . .                                                                        | 36    |
| Literaturangaben . . . . .                                                                | 42    |

---



## A. Untersuchung am isolierten Froschherzen

Gerhard Bornmann (1) hat in einer Arbeit im Dezember 1943 die Herzwirksamkeit eines Rohglykosids aus *Bovia volubilis* beschrieben und in Beziehung zu Digitoxin und g-Strophantin gebracht. Meine Hauptaufgabe wird es deshalb nachfolgend sein, in Anlehnung an die Bornmann'sche Arbeit die von ihm gefundenen Ergebnisse mit den Resultaten zu vergleichen, die ich mit einem inzwischen reiner dargestellten Bovieaglykosid ermitteln konnte.

Hatte Bornmann zu seinen Versuchen ein Rohglykosid verwandt, welches durch Alkoholextraktion aus den Pflanzenzwiebeln gewonnen war und einen Wert von 987 000 FD/g ergab, so arbeitete ich mit einem von Prof. Schenck (Organ.-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin) weitgereinigt dargestellten Bovieaglykosid-A, einer weißen, amorphen und in heißem Wasser löslichen Substanz, die von Prof. Hildebrandt nach der zeitlosen Methode am Meerschweinchen ausgewertet, einen Wert von 1 725 000 ME/g ergab.

### Methodik

Bei einem Gesamtmaterial von über 150 Fröschen wurden die Versuche am isolierten, spontan schlagenden Froschherzen an Straub-Kanüle ausgeführt. In der Mehrzahl wurden männliche Exemplare von *Rana temporaria* verwandt. Nur zur Untersuchung der allgemeinen Wirksamkeit dienten auch einige Eskulenten. Die Versuche lagen in den Monaten Dezember bis Ende Februar und wurden bei Temperaturen von + 20 bis + 23 Grad Celsius ausgeführt.

Die zur Verwendung gelangte Ringerlösung hatte die Zusammensetzung: NaCl 6.0; KCl 0.075;  $\text{CaCl}_2$  0.1;  $\text{NaHCO}_3$  0.1 auf 1000 Aqua dest. Die Kanülenfüllung wurde konstant auf 1 ccm gehalten,

um unterschiedliche Wirkungen von Druckschwankungen auszu-schalten. Nur bei Passageversuchen kam die Kanülenfüllung von  $1\frac{1}{2}$  ccm zur Verwendung, um die immer auftretenden Verluste zu kompensieren (Fischer (2)). Zur Entfernung der Giftlösung aus der Kanüle diente eine der Kanülenwand entsprechend gebogene Injektionsnadel, die schon bei einer einmaligen Entleerung eine fast vollständige Entgiftung der Kanüle gewährleistete. Die Boviealösungen wurden jeweils aus einer 1%<sub>00</sub>-Stammlösung durch entsprechendes Verdünnen mit Ringerlösung frisch hergestellt. Die Zeitmarkierung auf allen Kurven ist = 6 Sekunden.

### 1. Allgemeiner Wirkungsverlauf

Der für Glykoside charakteristische erste pharmakologische Effekt am isolierten Froschherz, die Phase der sog. therapeutischen Wirkung, bei der die Hubhöhe sich vergrößert und die Herzfrequenz ansteigt, tritt bei der Vergiftung mit Boviea nicht immer ausgeprägt in Erscheinung. Vor allen Dingen starke Konzentrationen von 1:10 000 bis 1:200 000 lassen diese Phase im allgemeinen gar nicht oder nur undeutlich erkennen. Vielmehr beginnt die erste sichtbare Bovieawirkung meistens mit dem allmählichen Verschwinden der diastolischen Schleuderung und einem mit diesem gleichlaufenden Ansteigen der diastolischen Fußpunkte. Die so erhaltenen Kurven gleichen den für Digitaliskörper charakteristischen Kontrakturkurven. Ich konnte aber bei meinen Versuchen drei immer wiederkehrende, untereinander verschiedene Arten von Kurventypen unterscheiden:

Im allgemeinen steigen die diastolischen Fußpunkte bis zur Höhe der normal bleibenden systolischen Gipfelpunkte, und der Ventrikel verharrt bei diesem toxischen Endzustand in tonischer Kontraktur, wobei der tonische Stillstand auch die Höhe der normalen Gipfelpunkte überschreiten kann (s. Kurve 1).

Bei der zweiten Kurvenart steigen die diastolischen Fußpunkte an, die systolischen Gipfelpunkte jedoch fallen gleichzeitig ab, so daß sich ein tonischer Stillstand einstellt, ohne daß zuvor die normale Gipfelhöhe erreicht wurde (s. Kurve 2). Lenz (3) führt diese Erscheinung, die er bei Versuchen mit Digitoxigenin ebenfalls feststellte, auf die lähmende Partialwirkung des Genins

zurück, wobei die Dämpfung der rhythmischen Sinusimpulse im vergifteten Reizleitungssystem und die Abnahme der ventrikulären Erregbarkeit mitwirken sollen.



Kurve 1, siehe Text



Kurve 2, siehe Text

Die dritte Kurvenart schließlich, die sich oft bei lang dauernden Versuchen mit schwachen Konzentrationen einstellte, zeigt ganz offensichtlich als Endeffekt einen diastolischen Ventrikelstill-

stand, wobei der Ventrikel nach anfänglich regelmäßiger Tonisierung plötzlich in der Diastole verharret, ohne nochmals eine Systole einzugehen. Da sich diese Erscheinung zumeist im Anschluß an Arrhythmien des Ventrikels zeigt, stimme ich der Auffassung von Winterfeld (4), Schloßmann (5) u. a. zu, die eine Giftwirkung auf das Reizbildungs- und -leitungssystem dafür verantwortlich machen (s. Kurve 3).



Kurve 3, siehe Text

Die eben erwähnten Arrhythmien, als Folgen einer Schädigung des Reizleitungssystems, zeigen sich meist als Halb-, Drittel- oder Gruppenrhythmen. Sie stellen sich häufig kurz vor dem tonischen Ventrikelstillstand ein und bewirken dann eine Zunahme der Hubhöhe und eine zeitliche Verlängerung bis zum Ventrikelstillstand (s. Kurve 4).



Kurve 4, siehe Text

Ich halte es an dieser Stelle für angebracht, ein Wort über die Ursachen zu sagen, die auf den Wirkungsablauf der Glykosidvergiftung Einfluß haben können.

Daß die Herzfrequenz die Wirkungsgeschwindigkeit maßgebend beeinflusst, wie es z. B. v. Weizsäcker (6) beschreibt, ist heute wohl nicht mehr aufrecht zu erhalten, nachdem v. Isssekutz (7), Fischer (2), Bornmann (1) u. a. in eingehenden Versuchen gefunden haben, daß die Herzfrequenz im Vergleich zu den beiden anderen Faktoren, Konzentration und Temperatur, nur eine geringfügige und sehr unbeständige Rolle spielt. Ich selbst konnte bei meinen Versuchen auch keinen meßbaren Einfluß der Herzfrequenz auf die Wirkungsgeschwindigkeit feststellen. Eine wesentlich wichtigere Rolle in der Beeinflussung der Wirkungsgeschwindigkeit spielt die Temperatur insofern, als durch Temperaturerhöhung die Wirksamkeit der Glykoside ziemlich rasch zunimmt. Für die Tatsache, daß sich der Temperatureinfluß nur bei schwachen Giftkonzentrationen auswirkt, macht Bornmann (1) den bei hohen Temperaturen schneller ablaufenden Speicherungsmechanismus verantwortlich (s. Speicherung). Bei meinen eigenen Versuchen habe ich trotz schwankender Versuchstemperaturen (20—23 Grad C.) keine daraus resultierenden nennenswerten Einflüsse feststellen können.

Am meisten ist die Wirkungsgeschwindigkeit eines Glykosids jedoch zweifellos von der Giftkonzentration abhängig, indem sie mit dieser ansteigt und abfällt. Jedoch gilt diese einfache Abhängigkeit nur für ein eng begrenztes Konzentrationsgebiet, da sich die Bindungsverhältnisse sowohl bei maximalen, wie auch bei minimalen Konzentrationen verändern (s. Kapitel Speicherung und Aufbrauch).

## 2. Wirkung verschiedener Konzentrationen

An einem Material von 70 Fröschen (47 Temporarien und 23 Eskulenten) machte ich Versuche mit verschiedenen Bovieakonzentrationen laut unten angegebenen Tabellen I und II. Ich registrierte dabei die Wirkungsgeschwindigkeit (die von der Giftverabreichung bis zum Eintritt des tonischen Ventrikelstillstandes vergangene Zeit) und versuchte verschiedentlich durch Waschung

mit Ringerlösung das stillstehende Herz wieder zu Kontraktionen zu veranlassen. Diese Auswaschversuche sollen aber später ausgewertet werden (s. Kapitel Haftfestigkeit).

Tabelle I  
Rana temporaria

| Herz<br>Nr.       | K o n z e n t r a t i o n e n |       |                     |       |                   |       |                     |       |                     |        |                   |     |                         |      |                   |  |
|-------------------|-------------------------------|-------|---------------------|-------|-------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|--------|-------------------|-----|-------------------------|------|-------------------|--|
|                   | 1:10 <sup>4</sup>             |       | 1:5×10 <sup>4</sup> |       | 1:10 <sup>5</sup> |       | 1:2×10 <sup>5</sup> |       | 1:5×10 <sup>5</sup> |        | 1:10 <sup>6</sup> |     | 1:2<br>×10 <sup>6</sup> |      | 1:10 <sup>7</sup> |  |
| 1                 | ○                             | 6'    | ○                   | 5'30" | ○                 | 5'    | ○                   | 6'30" | ○                   | 15'    | +                 | —   | 135'                    | —    |                   |  |
| 2                 | ○                             | 5'15" | ○                   | 4'30" |                   | 5'    | ○                   | 9'45" | ○                   | 12'    |                   | —   |                         |      |                   |  |
| 3                 |                               | (12') |                     | 6'    | ○                 | 6'30" | ○                   | 8'30" | ○                   | 19'    | +                 | 37' |                         |      |                   |  |
| 4                 | ○                             | 4'    | ○                   | 4'30" |                   | 7'    |                     | 6'    |                     |        |                   | —   |                         |      |                   |  |
| 5                 |                               |       |                     | 4'45" | ○                 | 5'    | ○                   | 7'    |                     |        |                   | ○   | 60'                     |      |                   |  |
| 6                 |                               |       | ○                   | 4'    | ○                 | 7'30" |                     | 7'    |                     |        |                   | ○   | 53'                     |      |                   |  |
| 7                 |                               |       |                     | 4'45" |                   | 5'    |                     |       |                     |        |                   |     |                         |      |                   |  |
| 8                 |                               |       |                     |       |                   | 7'30" |                     |       |                     |        |                   |     |                         |      |                   |  |
| 9                 |                               |       |                     |       | ○                 | 9'45" |                     |       |                     |        |                   |     |                         |      |                   |  |
| Durch-<br>schnitt | ○                             | 5'5"  | ○                   | 4'55" | ○                 | 6'30" | ○                   | 7'24" | ○                   | 15'20" | +                 | ○   | 50'                     | 135' |                   |  |

Bei den eingeklammerten Zeiten war durch Arrhythmien eine Verzögerung eingetreten, so daß ich sie zur Feststellung der Durchschnittszeiten nicht mit heranzog (das gilt auch für Tabelle II).

Tabelle II  
Rana esculenta

| Herz<br>Nr.  | K o n z e n t r a t i o n e n |          |          |          |           |                   |
|--------------|-------------------------------|----------|----------|----------|-----------|-------------------|
|              | 1:10000                       | 1:100000 | 1:200000 | 1:500000 | 1:1000000 | 1:10 <sup>7</sup> |
| 1            | ○ 6'                          | ○ 5,30"  | + 6'     | + 9'45"  | + —       | —                 |
| 2            | + 4'                          | + (10')  | + 8'20"  | 15'20"   | + —       | —                 |
| 3            | + (7')                        | + 7'     | ○ 4'     | + 18'    | + —       |                   |
| 4            | ○ 4'                          | ○ 8'45"  | 8'20"    |          |           |                   |
| 5            | (8')                          | ○ 7'20"  | 6'       |          |           |                   |
| 6            |                               |          | 13'30"   |          |           |                   |
| Durchschnitt | + 4'45"                       | + 7'     | + 7'45"  | + 14'20" | + —       | —                 |

### Zeichenerklärung für die Auswaschversuche:

⊕ = nicht auswaschbar

○ = teilweise auswaschbar

+ = auswaschbar

Aus diesen Tabellen geht hervor, daß bei den hohen Konzentrationen von 1:10 000 bis 1:200 000 im Zeitablauf bis zum toxischen Endeffekt nur ganz geringfügige Verlängerungen eintreten. So hat z. B. das erste Temporarienherz der Konzentration 1:10 000 genau so viel Zeit bis zum Stillstand gebraucht, wie das vierte Herz der Konzentration 1:200 000 (s. auch bei Tabelle II, *Rana esculenta*).

Weiter lassen die Tabellen erkennen, daß sich die Wirkungsgeschwindigkeit trotz maximaler Erhöhung der Konzentration nicht unter die Durchschnittszeit von 5 Minuten drücken läßt.

Diese beiden Ergebnisse erscheinen doch sehr verwunderlich, wenn wir bedenken, daß die Fixationszeiten, d. h. die Zeiten, in denen die zum Herzstillstand notwendige absolute Giftmenge vom Herzmuskel gebunden wird (s. Kapitel Bindungsphasen), bei eben denselben starken Konzentrationen sehr verschieden sind. So stehen die Wirkungsgeschwindigkeiten der Konzentrationen 1:10 000 und 1:200 000 etwa im Verhältnis 1:1,5, die Fixationszeiten jedoch verhalten sich wie 1:15. Auf eine genauere Untersuchung dieser Unterschiede soll aber erst später (Bindungsphasen) eingegangen werden.

Erst bei der Verdünnung auf die Konzentration 1:500 000 zeigt sich eine deutliche Abnahme der Wirkungsgeschwindigkeit. Die Zeit von der Giftverabreichung bis zum tonischen Ventrikellstillstand ist hier gegenüber der Konzentration 1:200 000 ungefähr verdoppelt. Es ist also die Wirkungsgeschwindigkeit in gerader Linie mit der Konzentrationsänderung abgefallen, so daß die Verdünnungen von 1:250 000 bis 1:500 000 das „optimale Konzentrationsgebiet“ für Bovieag'ykosid darstellen. Diese Konzentrationen stellen, wie Fischer (2) sagt, „das Gebiet der minimalen Konzentration mit der größten Wirkungsgeschwindigkeit“ vor; denn bei Erhöhung der Konzentration nimmt die Wirkungsgeschwindigkeit, wie wir gesehen haben, recht wenig ab, und bei weiterer Verdünnung auf 1:1 000 000 fällt die Wirkungsge-

schwindigkeit in viel erheblicherem Maße ab, als man es der Verdünnung nach erwarten müßte.

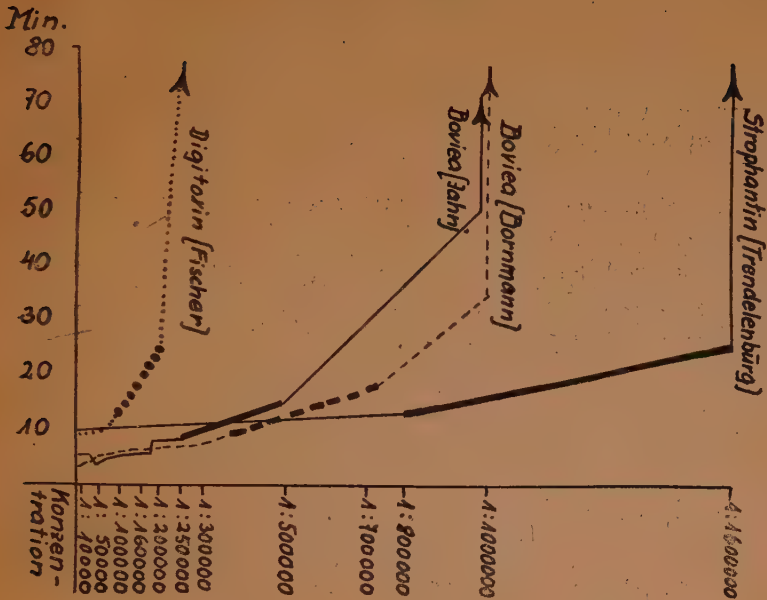
Von 6 durchgeführten Versuchen der Konzentration 1:1 000 000 an *R. temporaria* sind 3 Herzen nach durchschnittlich 50 Minuten zum diastolischen Stillstand gekommen, während die anderen 3 Herzen und die 3 untersuchten Eskulentenherzen nach ausgeprägter Abnahme der Frequenz und Hubhöhe (die Hubhöhe war nur noch  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{16}$  und  $\frac{1}{30}$  der Anfangshubhöhe) nach dieser Zeit noch weiter schlugen. Ich brach diese Versuche ab, hatte dabei aber den berechtigten Eindruck, daß auch diese Herzen nach längerer Versuchsausdehnung noch zum Stillstand gekommen wären, zumal auch ein einzeln durchgeführter Versuch mit der Konzentration 1:2 000 000 das Herz noch nach 135 Minuten zum diastolischen Stillstand brachte. Da ich aber bei derart langwierigen Versuchen, bei denen die Herzen über so lange Zeit hin den unphysiologischen Versuchsbedingungen ausgesetzt sind, die Exaktheit der Ergebnisse glaube mit gutem Grunde bezweifeln zu können, verzichtete ich auf eine eingehende Untersuchung dieser schwachen Konzentrationen.

Die Konzentration 1:1 000 000 stellt nach meinen Untersuchungen die toxische Grenzkonzentration dar, d. h., sie ist die minimale Konzentration, die nach Einwirkung auf das isolierte Froschherz dieses gerade noch zum toxischen Stillstand bringt (Versuchstemperatur 20—23 Grad C.).

Die schwächste von mir in zwei Versuchen geprüfte Konzentration, 1:10 000 000, hat nur einen Einfluß auf die Herzfrequenz, indem sie diese bei *R. temporaria* von 38 auf 33 und bei *R. esculenta* von 39 auf 36 pro Minute herabsetzt. Eine Änderung der Hubhöhe tritt auch nach drei Stunden nicht ein, und das geprüfte Eskulentenherz ist auch nach 20 Stunden noch nicht zum Stillstand gekommen.

Vergleicht man die von mir gefundenen Wirkungsgeschwindigkeiten für Bovieaglykosid-A mit den von Bornmann (1) für Boviea, Trendelenburg (8) für Strophantin-Boehringer und Fischer (2) für Digitoxin-Cloetta beschriebenen Ergebnissen, wie es in Tabelle III graphisch dargestellt ist, so zeigen sich recht interessante Unterschiede.

Tabelle III



Bei diesem Vergleich muß man allerdings berücksichtigen, daß die Durchschnittsversuchstemperatur von Fischer mit 17 Grad und von Trendelenburg mit 19 Grad C. angegeben wird, während meine Versuche bei 20 bis 23 Grad Lufttemperatur abliefen. Doch halte ich die dadurch bedingten Ungenauigkeiten nicht für so schwerwiegend, daß ich auf den Vergleich verzichten sollte. (In Tabelle III entsprechen die verstärkt gezeichneten Kurventeile jeweils den optimalen Konzentrationsgebieten.)

Digitoxin mit der verhältnismäßig starken Grenzkonzentration von 1:250 000 zeigt eine steil ansteigende Kurve. Das optimale Gebiet erstreckt sich von 1:100 000 bis 1:200 000 und das Gebiet der maximalen Konzentration ohne wesentliche Aenderung der Wirkungsgeschwindigkeit von 1:5000 bis 1:50 000 (Verhältnis 1:10).

Bei Strophantin reicht dieses Gebiet von Konzentration 1:8000 bis 1:800 000 (Verhältnis 1:100), und der optimale Konzentrationsabschnitt liegt zwischen 1:800 000 und 1:1 600 000.

Bovieaglykosid hat ohne Zweifel im Gebiet der starken Konzentrationen die größte Wirkungsgeschwindigkeit vor Digitoxin und

Strophantin. Der Bereich der größten Wirkungsgeschwindigkeiten geht nach meinen Versuchen von Konzentration 1:10 000 bis 1:200 000 (Verhältnis 1:20), nach Bornmann (1) von 1:10 000 bis 1:300 000 (Verhältnis 1:30). Die optimalen Konzentrationen reichen von 1:250 000 bis 1:500 000 (Bornmann 1:350 000 bis 1:700 000).

In der Wirkung auf das isolierte Froschherz nimmt Bovieaglykosid zwischen Digitoxin und Strophantin also insofern eine gewisse Mittelstellung ein, als es im Vergleich zu Digitoxin in vierfach stärkerer Verdünnung noch einen toxischen Ventrikelstillstand herbeiführt, während die Verdünnung der Grenzkonzentrationen von Bovieaglykosid und Strophantin etwa im Verhältnis 2:3 stehen. Allerdings hat Boviea gegenüber Strophantin noch bis etwa zur Konzentration 1:300 000 die schnelleren Wirkungsgeschwindigkeiten. (Sämtliche Angaben gelten für 1 ccm Kanülenfüllung.)

### 3. Haftfestigkeit

Die Haftfestigkeit des Bovieaglykosids am Muskel des isolierten Froschherzens wurde dadurch untersucht, daß nach Eintritt des tonischen Herzstillstandes die Giftlösung entfernt und die Kanüle viermal mit Ringerlösung durchspült wurde. Dadurch, daß die zur Spülung verwandte Hohnadel sich der Biegung der Kanülenwand anpaßte und fast bis zum Kanülenende reichte, konnte gleichzeitig mit jeder neuen Spülung ein starker Dehnungsreiz auf den Ventrikelmuskel ausgeübt werden. Die nach diesen Auswaschungen bei *R. temporaria* und *R. esculenta* beobachteten Ergebnisse sind in den Tabellen I und II übersichtlich geordnet. Dabei ist die volle Auswaschreversibilität mit +, gar keine Auswaschwirkung mit O und nur teilweise Auswaschbarkeit, bei der das Herz nach kurzer aber immerhin sichtbarer Arbeitszeit wieder zum Stillstand kam, mit  $\frac{+}{O}$  bezeichnet. Dieser letzte Fall ist in Kurve 5 wiedergegeben.

(Siehe nächste Seite)

Es zeigt sich, daß bei Temporarien der einmal eingetretene tonische Ventrikelstillstand bei allen Konzentrationen von 1:10 000 bis 1:500 000 irreversibel ist. Nur bei einem Versuch der Kon-



Kurve 5, siehe Text

W = Waschung

D = Dehnung

zentration 1:1 000 000 (von 4 Versuchen) war volle Reversibilität festzustellen. Allerdings hatte bei diesem Versuch das Herz noch nicht stillgestanden, sondern schlug noch mit etwa  $\frac{1}{30}$  der Anfangshubhöhe. Ich kann deshalb wohl, diesen einen Versuch außer Acht lassend, die Feststellung Bornmann's durch die Ergebnisse meiner Versuche bekräftigen: Der einmal eingetretene tonische Ventrikelstillstand nach Vergiftung mit Bovieaglykosid ist am isolierten Temporarienherz durch Auswaschungen nicht aufhebbar.

Dagegen ist beim Eskulentenherz schon die toxische Endwirkung der Konzentration 1:10 000 teilweise reversibel (Kurve 5) und dementsprechend natürlich erst recht die Wirkung der schwächeren Konzentrationen. Eine volle Auswaschbarkeit ist aber erst bei der Konzentration 1:1 000 000 festzustellen, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß auch hier die Herzen nicht zum Stillstand gekommen waren, als sie ausgewaschen wurden. Nicht zu vergessen ist, daß auch bei dieser Konzentration von drei Versuchen bei einem das Herz nur teilweise auswaschbar reagierte.

Ohne Zweifel läßt sich aber sagen, daß die Haftfestigkeit des Bovieaglykosids am Temporarienherz bedeutend stärker ist als am Eskulentenherz, weswegen ich auch der Bornmann'schen Feststellung beistimme, daß nur dem Temporarienherz die Fähigkeit einer Giftspeicherung zukommt.

Der Vergleich meiner Auswaschergebnisse mit denen von Bornmann läßt feststellen, daß sich die Resultate bis auf geringfügige Abweichungen decken.

Die am mit Digitoxin vergifteten Herz gemachten Auswaschversuche von Fischer (2) und von de Giacomì (9) zeigen, daß es niemals gelang, ein durch Digitoxin zum tonischen Stillstand gebrachtes Herz wieder zu normaler Tätigkeit zu veranlassen. Eine Digitoxinvergiftung des Froschherzen bewirkt demnach immer einen irreversibelen Stillstand. Strophantin ist nach den Untersuchungen von Bornmann am Eskulentenherz schon bei der Konzentration 1:10 000 auswaschbar.

Es steht das Bovieaglykosid, wenn wir die Haftfestigkeit am Temporarienherz betrachten, dem Digitoxin anscheinend sehr nahe. Es erscheint aber doch, zumindest bei schwacher Konzentration, nicht so haftfest wie dieses.

#### 4. Aufbrauchdosis und Giftspeicherung

Es wurde vorn festgestellt, daß der tonische Ventrikelstillstand bei der Glykosidvergiftung eine mit der Temperatur variierende Grenzkonzentration zur Voraussetzung hat. Jedoch kommt Fischer (2) in einer umfangreichen Arbeit zu der Auffassung, daß die Giftwirkung an sich unabhängig von der Konzentration ist, daß die Konzentration nur die Wirkungsgeschwindigkeit beeinflusst und daß für den Eintritt des toxischen Endeffekts die Einwirkung einer für jedes Glykosid bestimmten absoluten Giftmenge ausschlaggebend ist. Diese Auffassung entspricht auch den Feststellungen von v. Issekutz (7), v. Weizsäcker (6) u. a. und steht im Gegensatz zu W. Straub (10) und O. Gros (11), die für Strophantin eine Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration annehmen. Es wird demnach also vom Herzen immer nur eine ganz bestimmte Giftmenge (= Aufbrauchdosis) der angebotenen Lösung entnommen, ganz gleich, wie stark die Konzentra-

tion dieser Lösung ist. Dieser Eigenschaft des Froschherzens bediente sich als erster W. Straub (10) für die von ihm eingeführte Methode der Herzpassageversuche zur Ermittlung der Aufbrauchdosis.

Wollte man aber für das Zustandekommen des tonischen Herzstillstandes einzig und allein die Aufnahme und Bindung einer bestimmten absoluten Giftmenge als Ursache ansehen, so müßten sich ohne weiteres zwei Forderungen erfüllen lassen, die sich aus dieser Auffassung ergeben:

Einmal müßte das Herz zum tonischen Stillstand kommen, sobald die absolute Giftmenge in einer Lösung dem Herzen angeboten würde, das heißt, es müßten sich die aus dem Volumen der Grenzkonzentration (1 ccm) errechnete Giftmenge und die im Passageversuch ermittelte absolute Giftmenge decken.

Und zweitens müßte das Herz auch dann stillstehen, wenn es die absolute Giftmenge in einem großen Lösungsvolumen angeboten bekäme (also über die Grenzkonzentration hinaus verdünnt). Das würde aber bedeuten, daß das Herz die Fähigkeit zur echten Giftspeicherung, also zur erschöpfenden, elektiven Giftaufnahme haben müßte. Diese beiden Forderungen lassen sich aber, wie es die zahlreichen Versuche mit Digitaliskörpern zeigen, nur zu einem Teil erfüllen. Und zwar zeigt es sich, daß die angegebenen Aufbrauchdosen immer etwas niedriger sind, als die aus den Volumina der Grenzkonzentrationen errechneten Giftmengen der betreffenden Glykoside. Dies mag einmal daran liegen, daß sich eine toxische Grenzkonzentration niemals so exakt bestimmen läßt, wie die Aufbrauchdosis im Passageversuch. Müßte man doch die Einwirkung der schwachen Konzentrationen über viele Stunden hin beobachten, um eine genaue Bestimmung der Grenzkonzentration vornehmen zu können; denn gegen die Grenzkonzentration nimmt doch die Wirkungsgeschwindigkeit, wie vorn schon gesagt, in ganz bedeutendem Maße ab. Und auch dann werden die leichte Beeinflußbarkeit durch Temperaturerhöhungen und die langdauernde mechanische Belastung durch die Versuchsanordnung eine genaue Bestimmung nicht zulassen. Man wird also immer ganz zwangsläufig den Wert der Grenzkonzentration, der anhand von Versuchen ermittelt wurde, als etwas zu hoch gegriffen ansehen müssen. Ein anderer Grund dafür liegt vielleicht darin, daß wie

Fischer (2) sagt, „die toxische Grenzkonzentration in einem bestimmten angebotenen Volumen mehr Glykosidmoleküle enthalten muß, als in der absoluten, toxisch wirksamen Minimaldosis enthalten sind, da eine Diffusion der Glykosidmoleküle in den Muskel hinein, bis die Giftlösung den Wert Null hat, bei einem Membranvorgang undenkbar ist“. Natürlich werden sich die beiden fraglichen Werte in ihrer Größenordnung nur wenig unterscheiden, und je genauer die Versuche durchgeführt sind, umso näher aufeinander zurücken.

Auch die Frage, ob bei der Glykosidvergiftung eine echte Speicherung stattfindet, wie es H. Weese (13) für das Warmblüterherz bewiesen hat, ist wohl für das Kaltblüterherz nicht unumschränkt zu bejahen, denn es ist bisher noch niemals gelungen, ein Froschherz mit einem großen Volumen einer schwächeren Konzentration als der Grenzkonzentration zum Stillstand zu bringen (Lendle (14)). Daß der Herzmuskel des Kaltblüters aber auch speicherungsfähig ist, haben viele Autoren mit verschiedenen Glykosiden festgestellt (siehe Zusammenstellung). Auch meine Versuche werden im Späteren bestätigen, daß Bovieaglykosid in hohem Maße vom Temporarienherz gespeichert wird.

Meine 5 mit den Konzentrationen 1:100 000, 1:200 000 und 1:500 000 an Temporarien durchgeführten Versuche zur Feststellung der Aufbrauchdosis (Straub'sche Passageversuche) habe ich in der Tabelle IV zusammengestellt.

Tabelle IV

| Herz<br>Nr. | Konzentration 1:200 000 |                     |     |                    | Konzentration 1:500 000 |                     |     |                    | 1:100 000 |        |
|-------------|-------------------------|---------------------|-----|--------------------|-------------------------|---------------------|-----|--------------------|-----------|--------|
|             | mg                      | Zeit                | mg  | Zeit               | mg                      | Zeit                | mg  | Zeit               | mg        | Zeit   |
| 1           | 106                     | 6'30"               | 75  | 8'30"              | 53                      | 15'                 | 137 | 19'30"             | 94        | 5'     |
| 2           | 47                      | 15'                 | 75  | 12'                | 85                      | 25'                 | 87  | 90'= $\frac{1}{8}$ | 91        | 15'    |
| 3           | 111                     | 11'                 | 70  | 10'30"             | 77                      | 60'= $\frac{1}{8}$  | 97  | 88'= $\frac{1}{2}$ | 102       | 8'     |
| 4           | 93                      | 18'                 | 70  | 13'30"             | 85                      | 65'= $\frac{1}{8}$  |     |                    | 70        | 9'     |
| 5           | 100                     | 16'30"              | 75  | 15'30"             | 99                      | 100'= $\frac{1}{1}$ |     |                    | 94        | 14'30" |
| 6           | 97                      | 40'                 | 80  | 30'                | 50                      | 137'= $\frac{1}{1}$ |     |                    | 74        | 16'    |
| 7           | 85                      | 30'                 | 100 | 41'                |                         |                     |     |                    | 120       | 16'30" |
| 8           | 90                      | 41'= $\frac{1}{8}$  | 95  | 30'                |                         |                     |     |                    | 80        | 20'    |
| 9           | 135                     | 100'= $\frac{1}{2}$ | 71  | 45'= $\frac{1}{8}$ |                         |                     |     |                    | 90        | 35'    |

Die unterstrichenen Werte entsprechen der Konzentration 1:100 000, bzw. 1:500 000 bei der Passage 1:100 000. — Die Brüche hinter den Zeiten geben die Verkleinerung der Hubhöhe an.

Wenn ich aus diesen Versuchen die Aufbrauchdosis errechne, indem ich aus der Passagereihe ein Herz auf Grund seines Kurvenbildes und seiner Stillstandszeit dem Effekt einer bekannten Konzentration gleichsetze, die dieser Konzentration entsprechende absolute Giftmenge von der Anfangsgiftmenge abziehe und den verbleibenden Rest durch die Anzahl der vergifteten Herzen dividiere, so erhalte ich folgende Ergebnisse:

Konzentration 1:200 000 (Kanülinhalt bei allen Passagen = 1,5 ccm)

1. Anfangsgiftmenge: 0,0075 mg

Das 8. Herz entspricht der Konzentration 1:1 000 000

$$\text{Also } 0,0075 - 0,0015 = 0,006; 0,006:7 = \underline{0,000857 \text{ mg/pro Herz}}$$

2. Anfangsgiftmenge: 0,0075 mg

Das 9. Herz entspricht der Konzentration 1:1 000 000

$$0,0075 - 0,0015 = 0,006; 0,006:8 = \underline{0,00075 \text{ mg/pro Herz}}$$

Konzentration 1:500 000

1. Anfangsgiftmenge: 0,003 mg

Das 3. Herz entspricht der Konzentration 1:1 000 000

$$0,003 - 0,0015 = 0,0015; 0,0015:2 = \underline{0,00075 \text{ mg/pro Herz}}$$

2. Anfangsgiftmenge: 0,003 mg

Das 2. Herz entspricht der Konzentration 1:1 000 000

$$0,003 - 0,0015 = 0,0015; 0,0015:1 = \underline{0,0015 \text{ mg/pro Herz}}$$

Konzentration 1:100 000

Da das erste Herz tropfte, konnte den nachfolgenden Herzen nur 1 ccm weitergereicht werden, der sich bis zum 8. Herzen auf  $\frac{1}{2}$  ccm verringerte. Es ist dieser Berechnung deshalb ein Kanülinhalt von 1 ccm zugrunde gelegt.

Anfangsgiftmenge: 0,01 mg

Das 8. Herz entspricht der Konzentration 1:500 000

$$0,01 - 0,002 = 0,008; 0,008:7 = \underline{0,0011 \text{ mg/pro Herz}}$$

Ich habe bei meinen Passageversuchen die Feststellung gemacht, daß die einzelnen Froschherzen in ihrem Gewicht ganz erheblich schwankten. Die Herzen wurden sofort nach dem Versuch, nachdem die Ligaturen entfernt waren, durch mäßiges Ausdrücken in

Filtrierpapier abgetrocknet und zeigten beim Wiegen, wie aus Tabelle IV ersichtlich, die beachtliche Schwankungsbreite von 47 mg bis 137 mg. Es ist wohl verständlich, daß dieser Umstand eine genaue Angabe der Aufbrauchdosis pro Froschherz nicht zuläßt. Mir scheint es deshalb notwendig, die Aufbrauchdosis für Bovieaglykosid pro 100 mg Froschherz zu errechnen. Daß ich dabei den richtigen Weg einschlage, zeigt der Vergleich der jeweils zwei Versuchsreihen in den Konzentrationen 1:200 000 und 1:500 000 recht deutlich. Bei beiden Passagereihen jedes Konzentrationsgebietes ist nämlich das Gesamtgewicht an vergifteten Froschherzen gleich, während die Anzahl der vergifteten Herzen sich unterscheidet. Den besten Beweis für die Richtigkeit und Notwendigkeit meines Verfahrens liefert der 2. Versuch in der Konzentration 1:500 000. Dort ist schon das zweite Herz einer Konzentration 1:1 000 000 gleichzusetzen, so daß sich für diese Reihe nach Herzzahlberechnung die enorm hohe Aufbrauchdosis von 0,0015 mg ergibt, die ein ganz falsches Bild vermittelt. Verständlich wird diese Abweichung erst, wenn man das hohe Gewicht (137 mg) des ersten Herzens berücksichtigt, welches dem Gewicht der ersten beiden Herzen im ersten Versuch dieser Konzentration entspricht. — Ich halte also zur genauen Festlegung der Aufbrauchdosis unbedingt eine Berechnung pro 100 mg Froschherz für notwendig.

Nach dieser Berechnung pro 100 mg Froschherz können folgende Werte als Aufbrauchdosen für Bovieaglykosid aufgestellt werden:

|                         |              |                     |
|-------------------------|--------------|---------------------|
| Konzentration 1:200 000 | = 0,00094 mg |                     |
| Konzentration 1:500 000 | = 0,001 mg   | <u>Durchschnitt</u> |
| Konzentration 1:100 000 | = 0,001 mg   | = <u>0,00098 mg</u> |

Um die Aufbrauchdosis des Bovieaglykosids mit den von anderen Autoren für einige Digitaliskörper genannten Werten vergleichen zu können, muß allerdings die pro 100 mg Froschherz berechnete Giftmenge auf pro 80 mg Herz reduziert werden, da im allgemeinen ein Herzdurchschnittsgewicht von 80 mg angenommen wird. Es ergibt sich dann das folgende Vergleichsbild:

|                     |             |                    |
|---------------------|-------------|--------------------|
| Bovieaglykosid-A    | 0,00078 mg  | Jahn               |
| Bovieaglykosid      | 0,0006 „    | Bornmann (1)       |
| Digitoxin (Cloetta) | 0,00266 „   | Fischer (2)        |
| Digitoxin (Cloetta) | 0,0033 „    | Lenz (3)           |
| Digitoxin (Merck)   | 0,00075 „   | v. Issekutz (7)    |
| Strophantin         | 0,0002 „    | Straub (10)        |
| Digitalin (Merck)   | 0,05—0,1 mg | v. Weizsäcker (12) |

Zum Nachweis und zur Berechnung der Giftspeicherung dient das Verhältnis der Giftkonzentration im Herzen zu der Konzentration in der Kanülenflüssigkeit. Da die Giftkonzentration im Herzen sich nur aus dem Herzgewicht errechnen läßt, und andererseits die Konzentration in der Kanüle nur genau angegeben werden kann, wenn die von dem genauen Gewicht des verwendeten Herzens abhängige verbrauchte Giftmenge berücksichtigt ist, bin ich auch bei dieser Berechnung zu der Auffassung gelangt, daß die genauen Herzeinzelgewichte von maßgebender Bedeutung für den genauen Wert der Speicherungsgröße sind. Wenn deshalb andere Autoren zu dieser Berechnung nur das allgemeine Herzdurchschnittsgewicht heranziehen, so erscheint mir doch durch diese Methode der gefundene Speicherungs- wert von vornherein zur Ungenauigkeit verurteilt.

Wenn man z. B. die Bornmann'sche Berechnung der Speicherungsgröße für Bovieaglykosid betrachtet, dann fällt sofort ein Fehler auf, der sich auch durch die Nichtbeachtung des genauen Herzeinzelgewichtes und der damit verbundenen genauen Aufbrauchdosis erklären läßt. Und zwar schwanken bei ihm die Werte für die Konzentrationen im Herzen. Diese Konzentrationen müssen aber logischerweise, unabhängig von der Herzgröße und von der Konzentration der Kanülenflüssigkeit, immer gleich bleiben. Allerdings gilt diese Gleichheit nur bis zu dem Herzen, welches als letztes in der Passagereihe zum Stillstand gebracht werden konnte. Bis zu diesem Herzen ist auch nur eine genaue Angabe der Speicherungsgröße möglich, da die Kaltblüterglykosidvergiftung, wie vorn schon gesagt, kein echter, also erschöpfender Speichervorgang sein soll, sondern die Aufnahme der absoluten Grenzdosis auch an eine genügende Konzentration gebunden zu sein scheint (Lendle (14)).

Einen weitaus schwereren Fehler begeht aber Bornmann insofern, als er bei seinen Berechnungen immer die Konzentration im Herzen derjenigen Konzentration gegenüberstellt, die jeweils zu Beginn der einzelnen Passagestufen in der Kanüle herrscht. So stellt er z. B. der Konzentration im ersten Passageherzen die Anfangskonzentration gegenüber u. s. w. Er berücksichtigt also gerade den wichtigen Umstand nicht, daß durch das gift-speichernde Herz die Kanülenkonzentration schwächer wird. Es ergibt sich bei der Nachrechnung unter diesen Gesichtspunkten anstelle der von Bornmann angegebenen Speicherungsgröße von ca. 13:1 das enorm hohe Verhältnis von 76:1.

Berechnet man für meine Versuche aus den Angaben der Tabelle IV nun jeweils das Verhältnis der Giftkonzentrationen im Herzen zu denen im Lösungsmittel, wie es Tabelle V für die erste Passagereihe der Konzentration 1:200 000 zeigt, so ergeben sich folgende Zahlen:

K o n z e n t r a t i o n 1:200 000

1. 8. Herz Konzentrationsverhältnis Herz:Lösung = ca. 54:1
2. 9. Herz Konzentrationsverhältnis Herz:Lösung = ca. 38:1

K o n z e n t r a t i o n 1:500 000

1. 3. Herz Konzentrationsverhältnis Herz:Lösung = ca. 18:1
2. 2. Herz Konzentrationsverhältnis Herz:Lösung = ca. 20:1

K o n z e n t r a t i o n 1:100 000

1. 8. Herz Konzentrationsverhältnis Herz:Lösung = ca. 3:1

Diese Speicherungszahlen zeigen, daß Bovieaglykosid in hohem Maße gespeichert wird. Während bei der Passage 1:100 000 bis zum 8. Herzen, das der Konzentration 1:500 000 gleichgesetzt wurde, noch keine wesentliche Giftspeicherung eintritt, da das Giftangebot so enorm groß ist, steigen die Speicherungszahlen bei den anderen Konzentrationen, bei denen das letzte Herz der Verdünnung 1:1 000 000 gleichzusetzen war, beträchtlich an. Den Höhepunkt bildet die in Tabelle V wiedergegebene Passagereihe.

(Siehe nächste Seite)

In dieser Pasagereihe ist durch das hohe Gewicht des letzten Herzens und die dadurch bedingte hohe Aufbrauchdosis die Kanülenflüssigkeit schon fast vollständig entgiftet und das Speichungsverhältnis deswegen auf 54:1 angewachsen. Nach der Be-

Tabelle V

| Herz<br>Nr. | Absol. Giftmenge<br>in 1500 mg<br>Lösungsmittel | Herz-<br>gewicht<br>in mg | vom Herzen<br>aufgenommene<br>Giftmenge | Konzentration pro<br>1500 mg |           | Konzentr.-<br>verhältnis<br>Herz:<br>Lösung |
|-------------|-------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|-----------|---------------------------------------------|
|             |                                                 |                           |                                         | Herz                         | Lösung    |                                             |
| 1           | 0,0075 mg                                       | 106                       | 0,001 mg                                | 0,015                        | 0,0065 mg | 2,3 : 1                                     |
| 2           | 0,0065 "                                        | 47                        | 0,00047 "                               | 0,015                        | 0,00603 " | 2,5 : 1                                     |
| 3           | 0,00603 "                                       | 111                       | 0,0011 "                                | 0,015                        | 0,00493 " | 3 : 1                                       |
| 4           | 0,00493 "                                       | 93                        | 0,00093 "                               | 0,015                        | 0,004 "   | 3,8 : 1                                     |
| 5           | 0,004 "                                         | 100                       | 0,001 "                                 | 0,015                        | 0,003 "   | 5 : 1                                       |
| 6           | 0,003 "                                         | 97                        | 0,00097 "                               | 0,015                        | 0,00203 " | 7,9 : 1                                     |
| 7           | 0,00203 "                                       | 85                        | 0,00085 "                               | 0,015                        | 0,00118 " | 15 : 1                                      |
| 8           | 0,00118 "                                       | 90                        | 0,0009 "                                | 0,015                        | 0,00028 " | 53,6 : 1                                    |

rechnung hätten sich noch 0,00028 mg Gift in der Kanülenflüssigkeit befinden müssen, welche dem folgenden neunten Herzen angeboten wurde. Wenn man bedenkt, daß dieses Herz auch noch deutliche Giftwirkung zeigte, indem es nach 100 Minuten nur noch mit der Hälfte der Anfangshubhöhe arbeitete, so müßte man eigentlich annehmen, daß die Kanülenflüssigkeit vollkommen entgiftet wurde. — Noch viel deutlicher ist diese Erscheinung bei der ersten Passagereihe der Konzentration 1:500 000 (s. Tabelle IV). Dort entsprach das dritte Herz der Konzentration 1:1 000 000. Für das vierte Herz blieben noch 0,00085 mg Glykosid in der Kanülenflüssigkeit, die theoretisch bei einer echten Speicherung für den Stillstand dieses 85 mg schweren Herzens hätte genügen müssen. Das vierte Herz war aber nach 65 Minuten noch nicht zum Stillstand gekommen, lediglich die Hubhöhe war um die Hälfte verringert. Es wurden aber hier auch das 5. und 6. nachfolgende Herz untersucht, und bei diesen war trotz beträchtlich langer Versuchszeit keine Wirkung mehr festzustellen.

Durch diese deutlichen Versuchsergebnisse scheint es mir berechtigt, daß man für die Bovieaglykosidvergiftung den Vorgang einer erschöpfenden, elektiven Giftaufnahme annehmen kann. Zumindest kommt der Bindungsvorgang bei der Bovieaglykosidvergiftung den Erscheinungen einer echten Giftspeicherung sehr nahe.

Zum Schlusse dieses Kapitels möchte ich mit einer kurzen Zusammenstellung eine Uebersicht über die von anderen Autoren beschriebenen Speicherungsgrößen einiger Digitaliskörper geben:

|               |                    |                        |         |
|---------------|--------------------|------------------------|---------|
| Strophantin   | v. Weizsäcker (12) | Speicherungsverhältnis | 1:1     |
| Digitoxigenin | Lenz (3)           | „                      | 2—3:1   |
| Digitoxin     | Lenz (3)           | „                      | 2—4:1   |
| Digitoxin     | Issekutz (7)       | „                      | 15—20:1 |
| Digitalin     | v. Weizsäcker (12) | „                      | 25:1    |

## 5. Bindungsphasen

H. Fischer (2) hat in einer umfassenden Arbeit die physikalisch-chemischen Vorgänge bei der Glykosidvergiftung untersucht und den ganzen Vergiftungsablauf am isolierten Froschherzen in zwei verschiedene Bindungsphasen eingeteilt:

a) Die Membranphase, eine ganz kurze Zeitspanne, während welcher alle Glykoside nur reversibel gebunden sind, ist die Phase der Oberflächenvorgänge (Diffusion und Adsorption). Dieser schließt sich

b) die Fixationsphase an, in welcher jetzt das Glykosid irreversibel an den Herzmuskel gebunden wird (chemische Reaktion).

Die Membranphase legte Fischer dadurch fest, daß er die Giftlösung nach ganz kurzer Einwirkungszeit (unter 10 Sekunden) wieder entfernte und das Herz mit Ringerlösung auswusch. Es zeigte sich hinterher keine Wirkung. Das Herz schlug in normaler Frequenz und Hubhöhe weiter. Erst nach länger als 10 Sekunden dauernder Einwirkung zeigte sich im Abnehmen der Hubhöhen eine Giftwirkung. Es hatte also die Fixationsphase schon begonnen. Das Ende der Fixationsphase war dann zu dem Zeitpunkt eingetreten, als trotz Entfernung der Giftlösung aus der Kanüle mit nachfolgenden Waschungen sich der tonische Herztillstand in der normalen Zeit einstellte, genau, als wäre die Giftlösung bis zum sichtbaren Endeffekt in der Kanüle belassen worden.

Fischer hat damit die interessante Beobachtung gemacht, daß die Giftbindungsphasen nicht mit den Phasen der Giftwirkung zu identifizieren sind, welche im allgemeinen beim Vergiftungsprozeß am Froschherzen unterschieden werden:

1. Die Latenzphase, als Abschnitt nach der Giftverabreichung, der keine Aenderung der Herztätigkeit erkennen läßt.

2. Die Therapeutische Phase mit dem Anwachsen der Hubhöhen und

3. die toxische Phase mit dem Anstieg der diastolischen Fußpunkte.

Die Phasen 2 und 3 werden zusammen auch als Wirkungsphase der Latenzphase gegenübergestellt.

Nach Fischer's Versuchen hat noch während der Latenzzeit, nach dem Ende der sehr kurzen Membranphase, die Fixationsphase begonnen, und diese wiederum ist schon viel früher beendet, als die Wirkungsphase. Fischer zeigte außerdem, daß auch für die Fixationszeiten, genau wie für die Wirkungsgeschwindigkeiten in einem gewissen optimalen Konzentrationsgebiet eine geradlinige Abhängigkeit von der Giftkonzentration besteht. Daß die Fixation nicht erst in der letzten Phase der Fixationszeit, sondern schon vom Beginn derselben an, irreversibel erfolgt, geht aus den von Fischer durchgeführten intermittierenden Versuchen hervor. Dabei wurde ein Herz mehrfach für kurze Zeit (z. B. 10<sup>1</sup> Sekunden) der Giftwirkung ausgesetzt, und es zeigte sich, daß beim toxischen Endzustand die Einzeleinwirkungszeiten zusammengezählt genau der für diese Konzentration nötigen Gesamtfixationszeit entsprachen.

Ich machte nach dem Muster von Fischer für das Bovieaglykosid-A die gleichen Versuche zur Festlegung der Bindungsphasen und erhielt die nachfolgend mitgeteilten Ergebnisse:

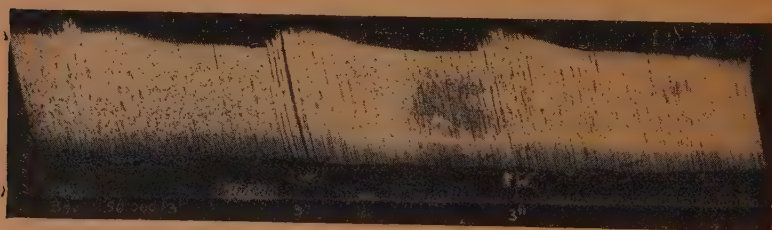
#### Membranphase:

Bei der Konzentration 1:10 000 ist es mir nicht möglich, das Ende der Membranphase festzulegen. Die angestellten Versuche mit einer Einwirkungsdauer von 10, 5, 4 und 3 Sekunden hatten immer eine Verkleinerung der Hubhöhe zur Folge. Das ist aber ein Beweis dafür, daß während dieser Zeit bereits die Fixationsphase begonnen hat. Das Ende der Membranphase für diese Konzentration muß also unter 3 Sekunden liegen (s. Kurve 6).



Kurve 6, siehe Text

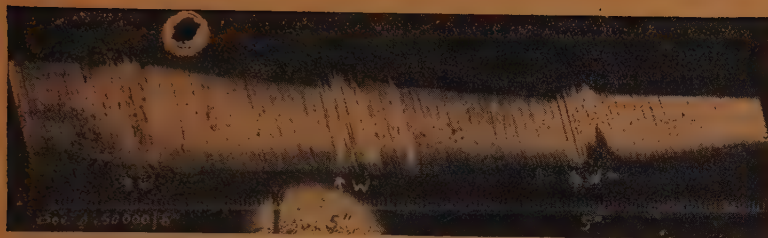
Die Konzentration 1:50 000 dagegen läßt eine genaue Bestimmung des Membranphasenendes zu: Denn hier zeigte sich, daß eine Einwirkungszeit von 3 Sekunden auch bei mehrmaliger hintereinanderfolgender Einwirkung keinerlei Aenderung der Hubhöhe nach sich zieht (s. Kurve 7). Dagegen lassen die Einwirkungszeiten von 4 u. 5 Sekunden schon wieder Gifffixation erkennen (s. Kurve 8). Das Ende der Membranphase für die Konzentration 1:50 000 liegt also bei 3 Sekunden.



Kurve 7, siehe Text

### Fixationsphase

Die Fixationszeiten des Bovieaglykosids wurden für die Konzentrationen 1:10 000, 1:50 000, 1:100 000 und 1:200 000 bestimmt. Eine Uebersicht über die Versuche gibt Tabelle VI. Dabei ist zu sagen, daß bei der Konzentration 1:10 000 von zwei durch-



~ Kurve 8, siehe Text

geführten Versuchen mit der Einwirkungszeit von 15 Sekunden ein Versuch zum Stillstand kam. 5 Versuche mit den Einwirkungszeiten von 20 und 30 Sekunden kamen alle zum Stillstand.

Bei der Konzentration 1:50 000 konnte von 4 Versuchen mit der Einwirkungsdauer von 1 Minute nur einer zum Stillstand gebracht werden. Von 7 Versuchen mit der Einwirkungszeit von 1,5 Minuten kamen 4 zum Stillstand, und von 5 Versuchen mit einer Einwirkungszeit von 2 Minuten kamen ebenfalls 4 zum Stillstand. (Von diesen 5 Versuchen ist ein zum Stillstand gekommener und der einzige nicht zum Stillstand gekommene Versuch in Kurve 9 und Kurve 10 wiedergegeben. Bei dem in Kurve 10 abgebildeten



Kurve 9, siehe Text

Versuch hätte, wie es sehr schön ersichtlich ist, eine ganz geringe Verlängerung der Einwirkungszeit genügt, auch hier den Stillstand herbeizuführen.)



Kurve 10, siehe Text

Bei der Konzentration 1:100 000 erreichten alle 3 verwendeten Froschherzen nach der Einwirkungszeit von 4 Minuten den tonischen Stillstand.

Bei der Konzentration 1:200 000 kamen von 3 Versuchen mit der Einwirkungszeit von 5 Minuten und von einem Versuch mit der Einwirkungszeit von 6 Minuten ebenfalls alle zum Stillstand.

Tabelle VI

| Konzentration | Einwirkungszeit, nach welcher der ton. Stillstand eintrat | %-Satz der in dieser Zeit zum Stillstand gekommenen Versuche | Durchschnittliche Fixationszeit |
|---------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1: 10000      | 15 Sekunden                                               | 50 %                                                         | 15—20 Sekunden                  |
|               | 20 "                                                      | 100 %                                                        |                                 |
|               | 30 "                                                      | 100 %                                                        |                                 |
| 1: 50000      | 1 Minute                                                  | 25 %                                                         | 1,5—2 Minuten                   |
|               | 1,5 Minuten                                               | 59 %                                                         |                                 |
|               | 2 "                                                       | 80 %                                                         |                                 |
| 1: 100000     | 4 "                                                       | 100 %                                                        | (3)—4 Minut.                    |
| 1: 200000     | 5 "                                                       | 100 %                                                        |                                 |
|               | 6 "                                                       | 100 %                                                        | 5—6 Minuten                     |

Ein Vergleich mit Angaben von Bornmann (1), der bei den Konzentrationen 1:10 000 und 1:50 000 die Membranphase kürzer als 5, beziehungsweise 10 Sekunden gefunden hat und die Fixationszeit mit 20 Sekunden, bzw. 2,5 bis 3 Minuten angibt, zeigt, daß das von mir untersuchte Bovieaglykosid ohne Zweifel vom Froschherzen schneller fixiert wird.

Auch der Vergleich mit Fischer's Fixationszeiten für Digtotoxin

1:50 000 = 3—4 Minuten

1:100 000 = 6—8 Minuten

1:200 000 = 12—16 Minuten

zeigt eine doppelt bis dreifach so schnelle Fixationsgeschwindigkeit für Bovieaglykosid, aus der sich sicher auch die in diesem Konzentrationsbereich doppelt bis dreifach so schnelle Wirkungs geschwindigkeit des Bovieaglykosids gegenüber Digitoxin erklärt (siehe Tabelle III).

#### 6. Gegenüberstellung: Fixationsgeschwindigkeit und Wirkungsgeschwindigkeit

Schon Fischer (2) machte die Feststellung, daß die Fixationsgeschwindigkeiten, ähnlich wie die Wirkungsgeschwindigkeiten, in gerader Linie mit der Konzentration anwachsen und abnehmen (siehe obigen Vergleich!). Bei Fischer war diese Abhängigkeit von der Konzentration durchaus erklärlich, da er ja seine Versuche im „optimalen Konzentrationsgebiet“ ausführte.

Ich kann nun mit den in Tabelle IV zusammengestellten Versuchen den interessanten Beweis erbringen, daß die parallele Abhängigkeit der Fixationsgeschwindigkeit von der Konzentration über das optimale Konzentrationsgebiet hinausgeht; denn für Bovieaglykosid liegen, wie im Kapitel „Wirkung verschiedener Konzentrationen“ beschrieben, die Konzentrationen 1:10 000 bis 1:200 000 noch vor diesem Gebiet. Sie stellen also das Gebiet der starken Konzentrationen ohne wesentliche Aenderung der Wirkungsgeschwindigkeit dar. Die Fixationsgeschwindigkeiten jedoch sind bis zur Konzentration 1:10 000 in gerader Linie abhängig von der Konzentration. Es ergibt sich daraus die interessante Tatsache, daß das Herz, welches bei der Konzentration

1:10 000 schon in durchschnittlich 20 Sekunden die zum tonischen Stillstand nötige minimale absolute Giftmenge fixiert hat, nicht viel schneller zum Stillstand kommt, als ein Herz der Konzentration 1:200 000, welches zur Fixation der gleichen Giftmenge aber durchschnittlich 5 bis 6 Minuten braucht. Es verhalten sich also die durchschnittlichen Wirkungsgeschwindigkeiten der beiden Konzentrationen 1:10 000 und 1:200 000 wie 1:1,5, die Fixationsgeschwindigkeiten dagegen wie 1:20.

Außerdem läßt die Tabelle VI erkennen, daß sich die Fixationsgeschwindigkeiten bei fortschreitender Verdünnung immer mehr den Wirkungsgeschwindigkeiten nähern. So ist das Verhältnis Fixationsgeschwindigkeit zu Wirkungsgeschwindigkeit bei den verschiedenen Konzentrationen wie folgt:

Konzentration 1:10 000 = 1:15

Konzentration 1:50 000 = 1: 2,5—3

Konzentration 1:100 000 = 1: 1,6

Konzentration 1:200 000 = 1: 1,4

Das verschiedene Verhalten dieser beiden Geschwindigkeiten scheint mir doch den Schluß zuzulassen, daß dem Froschherzen eine gewisse Widerstandskraft gegen die Glykosidvergiftung eigen ist, die sich am besten bei der Einwirkung stärkster Giftkonzentrationen bemerkbar macht. In diesem Falle nämlich erzwingt die in kürzester Zeit aufgenommene und irreversibel gebundene, minimale toxische Giftosis nicht einen sofortigen Herzstillstand, sondern sie muß sich eine durch die Widerstandskraft des Herzens bedingte Verzögerung gefallen lassen. Diese Widerstandskraft ist also allein die Ursache dafür, daß die Wirkungsgeschwindigkeit trotz maximaler Erhöhung der Konzentration nicht unter einen für ein bestimmtes Konzentrationsgebiet gleichbleibenden Minimalwert gedrückt werden kann. Erst bei stärkerer Verdünnung geht diese deutlich sichtbare Widerstandskraft nur scheinbar auf Kosten der länger werdenden Fixationszeiten verloren, bis sich schließlich bei ganz schwachen Konzentrationen die durch die mühevollen Arbeit der Giftspeicherung gewaltig verlängerte Fixationszeit mit der Wirkungsgeschwindigkeit zu decken scheint.

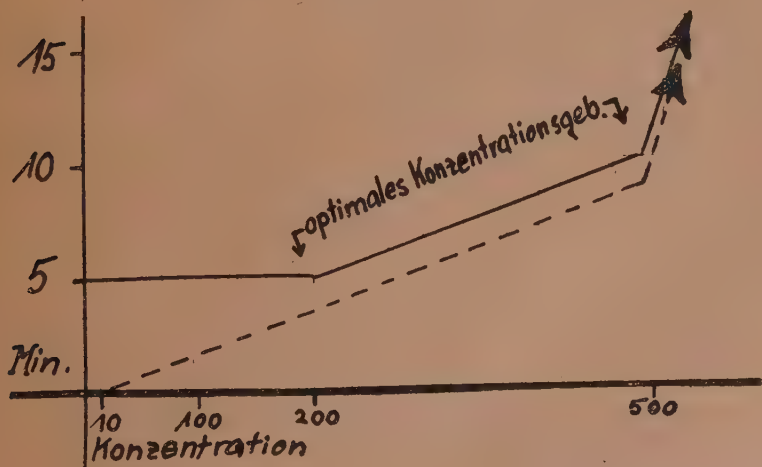
Ich behaupte also bei der Gegenüberstellung: Fixationsgeschwindigkeit — Wirkungsgeschwindigkeit folgendes:

1. Die Fixationsgeschwindigkeit ist in gerader Linie abhängig von der Konzentration. Diese Abhängigkeit gilt nur bis zu der Konzentration, nach deren weiterer Verdünnung die Fixationsgeschwindigkeit durch den Vorgang der Giftspeicherung in erheblicherem Maße abfällt, als man erwarten müßte. (Diese Grenzkonzentration liegt am Ende des vorn beschriebenen „optimalen Konzentrationsgebietes“.)
2. Die Wirkungsgeschwindigkeit steht zu der Fixationsgeschwindigkeit in einem Verhältnis, welches durch die Größe der Herzwiderstandskraft gegeben ist und sich deshalb bei den einzelnen Konzentrationen unterscheidet.

Im Gebiet der schwachen Konzentrationen, in dem die Herzwiderstandskraft durch die langen Fixationszeiten fast gar nicht zur Geltung kommt, sind sich Wirkungsgeschwindigkeit und Fixationsgeschwindigkeit deshalb annähernd gleich, im Gebiet der optimalen Konzentrationen laufen sie fast parallel und im Gebiet der starken Konzentrationen, wo durch die sehr kleine Fixationszeit die Herzwiderstandskraft am besten zur Wirkung kommt, ist die Wirkungsgeschwindigkeit um ein vielfaches langsamer als die Fixationsgeschwindigkeit.

Diese Definitionen sind in der Tabelle VII in einem schematischen Kurvenbild übersichtlich gemacht.

Tabelle VII



— = Wirkungsgeschwindigkeit    - - - = Fixationsgeschwindigkeit

## 7. Zusammenfassung

1. Die mit Bovieaglykosid-A vergifteten Froschherzen zeichnen die für Digitaloide typischen, mit tonischem Herzstillstand endenden Kurvenbilder auf das Kymographion.
2. Die Wirkungsgeschwindigkeit der Bovieavergiftung ist im Bereich der starken Konzentrationen 1:10 000 bis 1:100 000 etwa um das Doppelte schneller als diejenige bei der Vergiftung mit Digitoxin (Cloetta) und Strophantin.
3. Die Grenzkonzentration des Bovieaglykosids bei der Temperatur 20—23 Grad C. ist 1:1 000 000. Sie steht zwischen den Grenzkonzentrationen von Digitoxin und Strophantin, zu denen sie sich wie 4:1, beziehungsweise 1:1,5 verhält.
4. Eine einmal eingetretene Boviea-Fixation ist an *Rana temporaria* bis zur Konzentration 1:500 000 irreversibel, bei der Konzentration 1:1 000 000 nur ganz geringgradig partiell auswaschbar. An *Rana esculenta* ist die Haftfestigkeit etwas geringer.
5. Die Aufbrauchdosis beträgt bei 20—23 Grad C. im Durchschnitt 0,00098 mg/pro 100 mg Temporarienherz (bzw. 0,00078 mg/pro 80 mg Herz). Sie steht etwas über der Dosis, die Bornmann für Boviea angibt (0,0006 mg) und gleicht etwa der Dosis, die v. Issekutz für Digitoxin (Merck) gefunden hat (0,00075).
6. Das stark schwankende Herzgewicht und die daraus resultierenden Ungenauigkeiten veranlassen mich zu dem Vorschlag, die Aufbrauchdosis, auch im Hinblick auf eine genauere Berechnung der Giftspeicherung, in mg/pro 100 mg Froschherz anzugeben.
7. Das Temporarienherz kann bei der Temperatur von 20—23 Grad C. Bovieaglykosid-A bis zum Giftkonzentrationsverhältnis Herz — Kanülenflüssigkeit = 54:1 speichern. Die Bovieavergiftung kommt damit dem Vorgang einer echten Giftspeicherung sehr nahe.
8. Bovieaglykosid-A wird vom Temporarienherz viel schneller fixiert als das von Bornmann untersuchte Bovieaglykosid und das von Fischer untersuchte Digitoxin (Cloetta).

9. Die Fixationsgeschwindigkeit ist linear abhängig von der Konzentration bis zum Ende des „optimalen Konzentrationsgebietes“. Bei noch stärkerer Verdünnung über dieses Gebiet hinaus nimmt die Fixationsgeschwindigkeit viel erheblicher ab, als es der Konzentrationsabnahme entspricht.
10. Die Wirkungs geschwindigkeit ist von der Fixationsgeschwindigkeit und der durch diese beeinflussten Wirkung der Herzwiderstandskraft abhängig.

## B. Untersuchung am isolierten Meerschweinchenherzen

Seitdem Langendorff (15) es im Jahre 1895 ermöglichte, auch das isolierte Warmblüterherz der pharmakologischen Untersuchung zugänglich zu machen, ist seine Methode, welche von ihm selbst, seinen Schülern und anderen Forschern vielfach abgeändert wurde, sehr zahlreich zu Versuchen mit herzwirksamen Substanzen herangezogen worden. So konnte Gottlieb-Magnus (16) und Magnus-Sowton (17) die eben am Kaltblüterherz geschilderte Wirkung der Digitaliskörper bestätigen.

Da die Grundlage der Langendorff-Methodik darin liegt, daß das herausgeschnittene Warmblüterherz mit einer bis kurz vor die Aortenklappen in die Aorta vorgeschobenen Kanüle durchspült wird, wobei sich die Aortenklappen schließen und die Flüssigkeit in den Coronarkreislauf kommt, ist das Langendorff-Herz in der Mehrzahl zu Untersuchungen über die Wirkung auf die Coronargefäße verwandt worden. Bei Versuchen, die eine Wirkung auf den Herzmuskel selbst zeigen sollen, die also z. B. einen Einblick in die Veränderungen der Herzarbeit und der Druckverhältnisse im Herzen geben sollen, wendet man immer mehr diejenigen Versuchsmethoden an, bei welchen das Herz möglichst weitgehend in seiner natürlichen, physiologischen Umgebung belassen werden kann, also z. B. Versuche in situ oder das Starling'sche Herz-Lungenpräparat. Denn es ist einleuchtend, daß der anatomisch-physiologische Aufbau des Warmblüterherzens, die größere Differenzierung und unter anderem auch der Umstand, daß der Herzmuskel nicht durch die Kammerflüssigkeit

direkt, sondern von den Kranzgefäßen aus ernährt wird, eine weitaus präzisere Versuchsanordnung erforderlich machen, als es für das Froschherz notwendig war. Genauso erklärt sich daraus, daß jedes Abweichen vom Physiologischen, wie es bei der Methode des isolierten Herzens in hohem Maße der Fall ist, ein falsches Bild vermitteln muß, und daß innerhalb des Versuches jedes Abweichen von den optimalen Versuchsbedingungen eine beträchtliche Uneinheitlichkeit der erhaltenen Resultate hervorrufen muß.

Bei meiner Untersuchung am isolierten Meerschweinchenherz führte ich deshalb 15 nur zur Orientierung dienende Versuche durch, bei welchen mich besonders der Vergleich der Wirkungsgeschwindigkeiten und Wirkungsintensitäten von Bovieaglykosid-A und g-Strophantin interessierte

### Methodik

Die Versuchsanordnung richtete sich nach der von Hildebrandt (18) für Ratte und Meerschweinchen gegebenen Modifikation des Langendorff-Herzens. Die Durchströmungsflüssigkeit war Ringer-Lockelösung von der Zusammensetzung: NaCl 9,0;  $\text{CaCl}_2$  0,24; KCl 0,42;  $\text{NaHCO}_3$  2,0; Glukose 2g ad 1000 aqua dest., welche mit einer 2% Suspension von gewaschenen Rinderblutkörperchen versetzt wurde.

Der Druck, unter dem die Lösung in die Coronargefäße eintrat war gleich 35—40 cm Wasser und die Temperatur = 37 Grad C.

### Versuche

#### Konzentration 1:1 000 000

Es wurde zunächst in 6 Versuchen die Boviea- und Strophantinkonzentration 1:10<sup>6</sup> dem Herzen angeboten, wobei sich herausstellte, daß Boviea sich im Anfang der Wirkung nicht von g-Strophantin unterschied. Bei beiden Glykosiden trat die Vergrößerung der Hubhöhe nach durchschnittlich 2 Minuten ein und erreichte im Maximum das Achtfache der Ausgangshubhöhe. Nur darin lag der große Unterschied, daß ein mit Bovieaglykosid beschicktes Herz nach durchschnittlich 25 Minuten unter allmählicher Verringerung der Hubhöhe oder auch plötzlich zum Stillstand kam,

wobei sich mitunter schon nach 5 Minuten Reizleitungsstörungen einstellten, während ein mit Strophantin behandeltes Herz auch nach 37 Minuten noch unverändert mit der vergrößerten Hubhöhe weiterarbeitete. Die Vergrößerung der Hubhöhe setzte sich überwiegend aus einer stärkeren systolischen Verkürzung, aber auch aus einer diastolischen Verlängerung des Herzmuskels zusammen.

Die Schlagfrequenz wurde regelmäßig erhöht, wobei die Werte schwankten. Bei je einem Versuch mit Boviea und Strophantin stieg die Zahl der Kontraktionen von 54 normal auf 114 maximal in der halben Minute, während bei den anderen Versuchen die Frequenzänderungen geringer waren. Das Stadium der höchsten Frequenz lag bei Boviea immer etwas hinter dem Zeitpunkt der maximalen Kurvengröße.

#### Konzentration 1:10 000 000

Die Bovieakonzentration 1:10<sup>7</sup>, die ich in zwei Versuchen erprobte, zeigte sich nicht derartig toxisch in der Wirkung. Eine langsame Kurvenvergrößerung zeigte sich nach 5 und 7 Minuten, und auch nach 30 Minuten arbeitete das Herz noch mit etwa doppelter Hubhöhe. Die Schlagfrequenz war kaum verändert.

Als Vergleich zu meinen Ergebnissen kann ich die Resultate von Genuit-Eschbach (19) anführen. Diese Autoren arbeiteten allerdings mit einem geschlossenen Coronarkreislauf, bei welchem die auf 13 ccm beschränkte Lösungsflüssigkeit nach Durchlaufen des Herzens immer wieder verabreicht wurde. Sie ermittelten als schwächste Konzentration, die noch zum Herzstillstand führte, bei k-Strophantin diejenige von 1:800 000 und bei Digitoxin die von 1:4 000 000.

Lendle-Schwerbrock (20) untersuchten mit der gleichen Versuchsmethode wie die Vorigen das g-Strophantin und fanden hierfür die Grenzkonzentration von 1:1 500 000.

Um die Wirkungsintensität von Boviea und Strophantin noch präziser vergleichen zu können, ging ich dazu über, bei den folgenden Versuchen die angewärmte Glykosidlösung in Mengen von 5 bis 20 Gamma direkt in den der Herzkanüle anliegenden Zuführungsschlauch zu spritzen. Dies geschah natürlich langsam und kontinuierlich, um keine Druckschwankungen hervorzurufen. Aus

dieser Methode ergaben sich sehr aufschlußreiche Vergleichsmöglichkeiten; denn diese geringen Giftmengen waren in ihrer Wirkung verhältnismäßig schnell abgeklungen, so daß sich die Möglichkeit ergab, demselben Herzen hintereinander die gleiche Menge Bovieaglykosid und Strophantin anzubieten und die Wirkungen zu vergleichen.

Die Ergebnisse dieses in 7 Versuchen durchgeführten Verfahrens, welche in der Tabelle VIII zusammengestellt sind, lassen das Folgende erkennen:

Der Eintritt der Giftwirkung war jeweils für Bovieaglykosid und Strophantin gleichmäßig. Nur in der Wirkungsintensität, also Vergrößerung der Hubhöhe, Dauer der Wirkung und Frequenzänderung, zeigten sich zwischen beiden Giften Unterschiede.

Die Versuche Nr. 1, 3, 4 und 7 waren bis auf ganz geringe Unterschiede in der Wirkungsintensität noch ausgeglichen. Aber es läßt sich hier schon eine gewisse Ueberlegenheit des Bovieaglykosids feststellen, welche sich besonders in der Verlängerung der Wirkungsdauer zu erkennen gibt. So ist Boviea besonders in Versuch Nr. 4 dreifach so lange wirksam wie Strophantin. Allerdings messe ich dieser Erscheinung nicht so viel Bedeutung zu, denn es läßt sich erkennen, daß in jedem Versuch jeweils die zweite und vierte Giftverabreichung eine längere Wirkungsdauer zeigen, als die entsprechend vorhergehende erste und dritte. Dieses muß man sich dadurch erklären, daß trotz des an Hubhöhe und Frequenz sichtbaren Rückganges der Herzarbeit auf das Normalmaß eine geringe im Herzen fixierte Giftmenge bei der folgenden Dosis zu Kumulationerscheinungen Anlaß gibt. In analoger Weise zeigt nämlich der Versuch Nr. 2, in welchem Strophantin jeweils an zweiter Stelle gegeben wurde, eine geringe Ueberlegenheit des Strophantins gegenüber dem Bovieaglykosid.

Ganz deutlich wirksamer als Strophantin zeigt sich Bovieaglykosid jedoch in den Versuchen Nr. 5 und 6. Dort ist neben der verlängerten Wirkungsdauer vor allen Dingen auch die Hubhöhe und die Schlagfrequenz deutlich gegenüber dem Strophantin vergrößert. Wegen der besonderen Bedeutung habe ich den Versuch Nr. 6 in den Kurven 11 und 12 wiedergegeben. Bei diesem Versuche ist nämlich Boviea in jeder Beziehung wirksamer als Stro-

phantin, obwohl es an erster Stelle gegeben wurde. Es ist also eine evtl. kumulative Wirkung ausgeschlossen.

Tabelle VIII

| Nr. | Giftmenge<br>in Gamma | Wirkung  |                  |        | Frequenz |         |
|-----|-----------------------|----------|------------------|--------|----------|---------|
|     |                       | Eintritt | Zunahme d. Hubh. | Dauer  | normal   | maximal |
| 1   | 5 Stroph.             | 60 Sek.  | ganz schwach     | 3 Min. | 116      | 110     |
|     | 5 Boviea              | 60 "     | wie Voriges      | 4 "    | 110      | 115     |
| 2   | 5 Boviea              | 30 "     | ganz schwach     | 2 "    | 90       | 96      |
|     | 5 Stroph.             | 30 "     | 1 1/2 mal        | 8 "    | 90       | 110     |
|     | 10 Boviea             | 30 "     | schwach          | 4 "    | 100      | 104     |
|     | 10 Stroph.            | 30 "     | wie Voriges      | 10 "   | 100      | 114     |
| 3   | 5 Stroph.             | 30 "     | ganz schwach     | 2 "    | 84       | 86      |
|     | 5 Boviea              | 30 "     | stärker als V.   | 4 "    | 84       | 78      |
|     | 10 Stroph.            | 30 "     | schwach          | 3 "    | 84       | 80      |
|     | 10 Boviea             | 30 "     | wie Voriges      | 8 "    | 84       | 96      |
| 4   | 5 Stroph.             | 60 "     | ganz schwach     | 3 "    | 54       | 60      |
|     | 5 Boviea              | 60 "     | wie Voriges      | 10 "   | 54       | 60      |
|     | 10 Stroph.            | 60 "     | ganz schwach     | 4 "    | 54       | 58      |
|     | 10 Boviea             | 60 "     | stärker als V.   | 10 "   | 54       | 58      |
| 5   | 10 Stroph.            | 60 "     | ganz schwach     | 3 "    | 52       | 52      |
|     | 10 Boviea             | 60 "     | doppelt          | 8 "    | 48       | 110     |
|     | 10 Stroph.            | 60 "     | ganz schwach     | 3 "    | 36       | 38      |
|     | 10 Boviea             | 60 "     | doppelt          | 9 "    | 36       | 120     |
| 6   | 10 Boviea             | 45 "     | doppelt          | 7 "    | 40       | 58      |
|     | 10 Stroph.            | 45 "     | ganz schwach     | 3 "    | 40       | 46      |
|     | 20 Stroph.            | 45 "     | doppelt          | 4 "    | 35       | 46      |
|     | 20 Boviea             | 45 "     | dreifach         | 2 "    | 32       | 60      |
| 7   | 20 Stroph.            | 60 "     | doppelt          | 3 "    | 36       | 40      |
|     | 20 Boviea             | 60 "     | doppelt          | 4 "    | 30       | 40      |

Nach den mit + bezeichneten Zeiten traten Reizleitungsstörungen auf. Die Frequenzzahlen beziehen sich immer auf eine halbe Minute.

Abschließend bleibt mitzuteilen, daß bei allen am isolierten Meerschweinchenherzen gemachten Versuchen eine Wirkung auf die Coronargefäße, die sich durch eine Veränderung der Durchflußmenge hätte bemerkbar machen müssen, weder bei Bovieaglykosid-A noch bei Strophantin zu erkennen war. Diese Feststellung entspricht dem Ergebnis von Loeb (21) und steht im Gegensatz zu Manke (22), welcher bei Strophantin in den Konzentrationen 1:10<sup>8</sup> bis 1:10<sup>12</sup> eine geringe Erweiterung der Kranzgefäße gefunden hat.

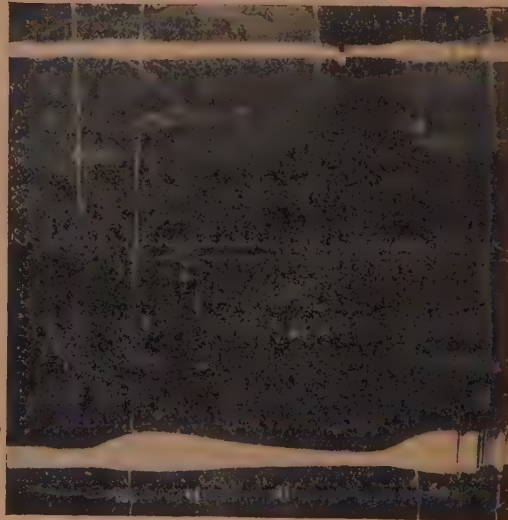


10 Gamma Boviea

10 Gramm Stroph.

Kurve 11, siehe Text

Fortsetzung  
von Kurve 11



Atrium

Coronar-  
durch-  
strömung

Ventrikel

20 Gamma Stroph.

20 Gamma Boviea

Kurve 12, siehe Text

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Hildebrandt für die freundliche Ueberlassung des Themas und sowohl ihm, als auch seiner Assistentin, Fräulein Becker, für die bei meiner Arbeit erwiesene Hilfe von Herzen danken.

Meinen besten Dank sagen möchte ich auch der Firma Ernst Leitz, Optische Werke Wetzlar, für ihr freundliches Entgegenkommen bei der Reproduktion der in meiner Arbeit gezeigten Kurvenbilder. Alle Negative wurden mit dem Reproduktionsgerät „Reprovit“ dieser Firma hergestellt.

---

## Literaturangaben

1. Bornmann, G., Archiv für Kreislaufforschung. Bd. XIII/369 (1944).
  2. Fischer, H., Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 130/111 (1928).
  3. Lenz, E., ebenda Bd. 114/77 (1926).
  4. Winterfeld, zitiert nach Bornmann.
  5. Schloßmann, zitiert nach Bornmann.
  6. v. Weizsäcker, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 72/282 (1913).
  7. Issekutz, ebenda Bd. 78/155 (1915).
  8. Trendelenburg, ebenda Bd. 61/256 (1909).
  9. de Giacomini, ebenda Bd. 117/69 (1926).
  10. Straub, W., Biochemische Zeitschrift. Bd. 28/392 (1910).
  11. Gros, O., zitiert nach Fischer.
  12. v. Weizsäcker, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 81/248 (1917).
  13. Weese, H., ebenda Bd. 135/228 (1928).
  14. Lendle, L., Handbuch der experim. Pharmakologie, Ergänzungswerk. Bd. 1/11 (1935).
  15. Langendorff, Pflügers Archiv. Bd. 61/291 (1895).
  16. Gottlieb und Magnus, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51/30 (1904).
  17. Magnus und Sowton, ebenda Bd. 63/255 (1910).
  18. Hildebrandt, Abderhalden's Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abtlg. V, Teil 4, II/1763 (1927).
  19. Genuit und Eschbach, Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 188/302 (1938).
  20. Lendle und Schwerbrock, ebenda Bd. 188/317 (1938).
  21. Loeb, O., ebenda Bd. 51/64 (1904).
  22. Manke, ebenda Bd. 141/280 (1929).
-

## Lebenslauf

Ich wurde am 17. März 1924 als Sohn des ordentlichen Universitätsprofessors Dr. Martin J a h n in Breslau geboren. Vom 6. bis zum 10. Lebensjahre besuchte ich die Volksschule Nr. 86 in Breslau-Zimpel und wurde im Jahre 1934 in das Maria Magdalenen-Gymnasium, Breslau eingeschult. Dort wandte ich mich dem humanistischen Unterrichtszweig zu und legte im März 1942 die Reifeprüfung ab. Von 1942 bis 1945 war ich Soldat. Zum Wintersemester 1946/47 wurde ich als Studierender der Veterinärmedizin an der Justus Liebig-Hochschule Gießen immatrikuliert. Nach dem 4. Studiensemester legte ich im Herbst des Jahres 1948 die Tierärztliche Vorprüfung ab. Und nach dem 9. Studiensemester beschloß ich meine Studienzeit an der Justus Liebig-Hochschule mit der Tierärztlichen Prüfung im Frühjahr 1951. An der gleichen Hochschule bestand ich am 21. Juli 1951 die mündliche Doktorprüfung mit der Note „ausgezeichnet“. Für die Zeit vom 1. Sept. 1951 bis 29. Febr. 1952 hat mich der Lehtierarzt Dr. Karl Winter in Hammelburg (Ufr.) als Veterinärpraktikant aufgenommen.

Nach Beendigung der Praktikantenzeit erhielt ich die Approbation.

---









